

nicht überschreitet; letztere sind etwa so wirksam wie Heparin (Hoffmann-La Roche) mit einer $ED_{50} = 3,2$ mg/kg intravenös. Keines dieser Präparate erwies sich, soweit geprüft, als blutgerinnungshemmend wirksam.

Der Wirkungsmechanismus der Klärung ist von demjenigen des Heparins verschieden, er wird noch untersucht und später im einzelnen dargelegt werden.

Zwei Präparate von Polysacchariden aus grampositiven Bakterien und sechs von Polysacchariden aus Mykobakterien erwiesen sich als antilipämisch und hinsichtlich Plasmagerinnung als unwirksam.

Polysaccharidpräparate pflanzlicher und tierischer Herkunft, von denen eine Auswahl geprüft wurde, erwiesen sich antilipämisch als wesentlich weniger wirksam als die beschriebenen Bakterienpolysaccharide.

R. MEIER und W. SCHULER

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft
Basel, Pharmazeutische Abteilung, den 5. April 1957.

Summary

Polysaccharide fractions derived from a gram-negative proteus organism show strong anti-lipæmic activity of the order of 1000 times that of heparin. Analogous preparations from gram-positive organisms and mycobacteria show no such activity and some polysaccharide fractions from plant and animal tissues proved to have slight activity. None of these polysaccharides influenced the clotting of plasma *in vitro*.

Lack of Effect of Exercise on Serum Cholesterol Levels in two Types of Experimental Obesity¹

Considerable interest has developed recently about the possibility that the lack of physical activity, which is a factor in obesity² may also be a factor predisposing to atherosclerosis and thus coronary heart disease³. Inasmuch as a high serum cholesterol level in certain species appears to be an important factor in the development of atherosclerosis³, it appeared of interest to examine the effect of exercise on the serum cholesterol levels of normal mice and of mice with experimental obesity. The two types chosen are representative of the two general classes of obesity. Goldthiogluucose obese mice, where the primary lesion is the destruction of specialized cells in the ventromedial hypothalamic area of the hypothalamus⁴, is representative of the 'regulatory' forms of obesity², where metabolic abnormalities are secondary to hyperphagia. Hereditarily obese-

hyperglycemic mice present a syndrome, characterized by a variety of endocrine, enzymatic and metabolic idiosyncrasies⁵—in particular hypercholesterolemia⁶. They are representative of the 'metabolic' forms of obesity where hyperphagia appears to be secondary to metabolic abnormalities.

A total of 53 mice were used in the study. Goldthiogluucose obese mice were obtained as previously described⁷ by injection of an LD_{50} dose of goldthiogluucose 3 months previously and weighed 40 to 70 g. Mice with the genetic syndrome had been bred at the Jackson Memorial Laboratory, Bar Harbor, Maine; they were from 5 to 8 months old and weighed 40 to 60 g. The exercised animals were put on the treadmill previously described⁸ and exercised as in this previous experiment, the total duration of actual exercise excluding pauses was 1 h a day at a speed of 0.435 Km/h. All animals were weighed daily. The obese animals had been steadily gaining weight until the beginning of the exercise period. The experimental period lasted 30 days. During the experimental period and in conformity with previous results², exercised obese mice had gained less than their controls, on the average 5 g less in the case of the obese-hyperglycemic mice and 12 g less in the case of the goldthiogluucose animals. These weight differences were highly significant ($p < 0.01$). Non-obese mice had the same weight in the exercised and non-exercised group.

Serum cholesterol levels were determined by the KENDALL-ABELL method⁹. Results are given in the Table. None of the differences in serum cholesterol between exercised and non-exercised animals are significant. The experiment presented here thus does not support the idea that exercise is a major factor in determining cholesterol levels. It is of course conceivable that had the experiment been continued beyond a month, or had the exercise been more severe, a difference might have appeared. It should also be pointed out that the existence of a species difference is entirely possible and even likely. We have not detected atherosclerosis in mice including the hereditarily obese mice with hypercholesterolemia. However, should these results relate to the problem of human atherosclerosis they might be taken as suggesting the possibility that favorable results of physical activity may be mediated through an effect other than variations of cholesterol levels.

J. MAYER, C. ZOMZELY, and
F. J. STARE

Department of Nutrition, Harvard School of Public Health, Boston, Mass., February 12, 1957.

Résumé

Divers auteurs ont supposé récemment que la pratique journalière d'exercices physiques peut abaisser le taux du cholestérol du sang. Cette hypothèse a été testée chez des souris normales et chez des souris représentant deux classes d'obésité: des souris porteuses du syndrome héréditaire d'obésité-hyperglycémie (qui est accom-

¹ This work was supported in part by grants from the National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases (grant No. A-49), National Institutes of Health, Public Health Service, Bethesda; and the Fund for Research and Teaching, Department of Public Health, Harvard School of Public Health, Boston.

² J. MAYER, Nutr. Abstr. Rev., Part I 25, 597 (1955); Part II 25, 871 (1955).

³ J. N. MORRIS and J. A. HEADY, Brit. J. ind. Med. 10, 245 (1953). — J. N. MORRIS, J. A. HEADY, P. A. B. RAFFLE, C. G. ROBERTS, and J. W. PARK, Lancet 1953, 1053 and 1111. — A. KEYS *et al.* in Arteriosclerosis, A Symposium (Univ. of Minn. 1956), *Mode of life*, A. KEYS, p. 28; *Cholesterol Metabolism*: I. D. FRANTZ, jr., p. 49.

⁴ N. B. MARSHALL, R. J. BARNETT, and J. MAYER, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 90, 240 (1955).

⁵ J. MAYER, Physiol. Rev. 33, 472 (1953). — K. H. SHULL, J. ASHMORE, and J. MAYER, Arch. Biochem. Biophys. 62, 210 (1956). — K. H. SHULL and J. MAYER, J. biol. Chem. 218, 885 (1956).

⁶ J. MAYER and A. K. JONES, Amer. J. Physiol. 175, 339 (1953).

⁷ N. B. MARSHALL and J. MAYER, Amer. J. Physiol. 178, 271 (1954).

⁸ J. MAYER *et al.*, Amer. J. Physiol. 177, 544 (1954).

⁹ L. L. ABELL, B. B. LEVY, B. B. BRODIE, and F. E. KENDALL, J. biol. Chem. 195, 357 (1952).

Effect of exercise on serum cholesterol levels. In normal mice and in mice with two experimental obesities

Type	Number of Animals	Activity	Average WT at start g	Average WT at end g	Serum Cholesterol mg/%
Obese Hyperglycemic	6	non-exercised	55 ± 8	57 ± 6	170 ± 24
	6	exercised	55 ± 11	53 ± 9	192 ± 24
Nonobese Littermates of Obese-Hyperglycemic Mice	6	non-exercised	27 ± 6	28 ± 7	116 ± 10
	6	exercised	26 ± 7	26 ± 5	98 ± 39
Goldthioglucose Obese Swiss Mice	9	non-exercised	53 ± 5	57 ± 8	125 ± 24
	6	exercised	51 ± 7	43 ± 9	123 ± 17
Uninjected Swiss Mice	8	non-exercised	28 ± 4	28 ± 3	112 ± 41
	6	exercised	29 ± 3	31 ± 5	96 ± 13

pagnée d'une hypercholestérimie génétique), représentant l'obésité «de métabolisme», et des souris rendues obèses par les lésions hypothalamiques causées par l'administration d'aurothioglucose, représentant l'obésité «de régulation». Trente jours d'exercice (une heure de course sur tapis roulant par jour) n'eurent aucun effet sur le taux du cholestérol du serum ni chez les souris normales, ni chez les deux groupes de souris obèses, et ceci en dépit du fait que la durée et l'intensité de l'exercice quotidien étaient suffisantes pour réduire de façon significative le poids des souris obèses.

Über den Vitamin-B₁₂-Gehalt von Organen verschieden ernährter Ratten

Die zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen über die Wirkung von Vitamin B₁₂ haben oft einander widersprechende Resultate ergeben. Dies dürfte zum Teil darauf zurückzuführen sein, dass von den einzelnen Forschern sehr ungleiche Fütterungsmethoden angewendet werden und deshalb der erzielte Mangelzustand mehr oder weniger ausgeprägt ist. Dieser lässt sich am besten charakterisieren durch Bestimmung der im Tier verbliebenen Vitaminreserven. Im folgenden berichten wir über Resultate von Untersuchungen des Vitamin-B₁₂-Gehaltes in Niere und Leber bei Ratten nach verschiedenen diätischen Behandlungen.

Männliche, 4–6 Monate alte Albinoratten des «Sprague-Dawley»-Stammes wurden benützt. Die Tiere der Versuchsgruppen waren über mehr als zehn Generationen auf den entsprechenden Diäten gezüchtet worden. Die Kontrolltiere erhielten ein kommerzielles Rattenfutter mit einem Vitamin-B₁₂-Gehalt von etwa 3 µg/100 g. Die B₁₂-Mangeldiät war folgendermassen zusammengesetzt¹: entfettetes Soyamehl 46, Maismehl 46, Salz-mischung 2, Sesamöl mit Vitaminen A, D und E 5, Vitamin-B-Mischung (ohne B₁₂) 1. Die Vitamin-B₁₂-Bestimmungen wurden mit *L. leishmannii* nach einer Modifikation der in U.S. Pharmacopeia XIV angegebenen Methode ausgeführt. In einigen Fällen wurden ebenfalls die alkaliresistenten Blindwerte bestimmt, die aber stets so niedrig waren, dass sie vernachlässigt werden konnten. Die Tiere wurden gewogen, durch Schlag getötet, Leber und Nieren entnommen, gewogen und rasch in Phosphat-Zitrat-Puffer von pH 4,5 homogenisiert und

in Gegenwart von Bisulfit während 15 min im Autoklaven erhitzt.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle zusammengefasst. In den Nieren war der Vitamin-B₁₂-Gehalt stets höher als in der Leber, in beiden Organen waren die relativen Schwankungen immer ungefähr gleich gross. Die Resultate änderten sich nicht merklich, wenn statt der absoluten Konzentration des Vitamins der relative B₁₂-Gehalt der Organe in Betracht gezogen wurde.

Nach Mais-Soyadiät wurde im Vergleich zu den Kontrollen nur etwa 1/10 der Vitaminmenge gespeichert. Wurden der Diät 5 µg/kg B₁₂ zugefügt, was normales Wachstum und Fortpflanzung erlaubt, war der Gehalt in den Organen etwa doppelt so hoch. Nach 3 Wochen Mais-Soyadiät war die B₁₂-Konzentration der Organe auf die Hälfte vermindert (Serie 8); wurde zu dieser Diät aber 0,1% jodiertes Kasein gegeben, so war nach 3 Wochen eine Abnahme des B₁₂-Gehaltes auf etwa 1/3 festzustellen (Serie 6). Nach Verabreichung der Kontroll-diät oder der Soyadiät mit einem Zusatz von 30 µg/kg B₁₂ an Mangeltiere während eines Monats waren die B₁₂-Reserven in den untersuchten Organen normal (Serien 9 und 10).

Verfütterung von Mais-Soyadiät mit jodiertem Kasein an Mangeltiere während 3 Monaten ergab keine wesentliche Abnahme des Vitamin-B₁₂-Gehaltes (Serie 7). Bei Mangeltieren werden also die festgestellten Vitaminmengen viel stärker zurückgehalten als bei Kontrollen. Zur Erklärung könnte angenommen werden, dass in den Organen der Mangeltiere das Vitamin B₁₂ mehr oder weniger vollständig an Fermente gebunden ist, während bei normalen Tieren ein wesentlicher Teil als mobilisierbare Reserve vorhanden ist.

Aus den angeführten Daten geht hervor, dass auch Tiere, die über mehr als 10 Generationen mit B₁₂-freier Diät ernährt worden waren, stets geringe, wohl durch die Darmflora synthetisierte Mengen dieses Vitamins enthalten. Ausserdem zeigt sich, dass eine dreiwöchige Fütterung mit B₁₂-Mangeldiät nicht ausreicht, um die Vitaminreserven aufzubrechen, selbst dann nicht, wenn die Nahrung jodiertes Kasein enthält.

Die bei Kontroll- und Mangeltieren gefundenen Vitamin-B₁₂-Werte stimmen mit den Angaben anderer Autoren gut überein².

W. G. JAFFÉ, N. INDACOCHEA und C. EMBDEN

Nationales Ernährungsinstitut, Caracas (Venezuela), den 17. Januar 1957.

¹ W. G. JAFFÉ, J. Nutr. 59, 135 (1956).

² M. MOINUDDIN und O. G. BENTLEY, J. Nutr. 56, 335 (1955).